

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055692 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: C12N 15/11, A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00 (74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49 a, 91052 Erlangen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00151 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI., AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Januar 2002 (09.01.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). LEMMER, Stefan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). VORNLOCHER, Hans-Peter [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). GEICK, Anke [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). OCKER, Matthias [DE/DE]; Beethovenstr. 15, 91052 Erlangen (DE). HEROLD, Christoph [DE/DE]; Spardofer Str. 40, 91054 Erlangen (DE). SCHUPPAN, Detlef [DE/DE]; Baumzeitl 2, 91088 Bubenreuth (DE).
- Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 12. Juni 2003
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/055692 A3

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE AND MEDICAMENT FOR TREATING A TUMOR DISEASE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS UND MEDIKAMENT ZUR THERAPIE EINER TUMORERKRANKUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting an expression of at least one target gene that impedes or prevents the apoptosis of a tumor cell, whereby at least one double-stranded ribonucleic acid (dsRNA) is introduced into the tumor cell whose strand S1 has a region, which is complementary to the target gene at least in areas and which is comprised of fewer than 25 consecutive nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung einer die Apoptose einer Tumorzelle hemmenden oder verhinodernden Expression mindestens eines Zielgens, wobei mindestens eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA) in die Tumorzelle eingeführt wird, deren einer Strang S1 einen zum Zielgen zumindest abschnittsweise komplementären aus weniger als 25 aufeinanderfolgenden Nukleotiden bestehenden Bereich aufweist.

AA

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ; JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document --- | 1-26 |
| Y | WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ; MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document --- | 1-26 |
| Y | WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ; LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document --- | 1-26 |
| Y | WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ; LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document --- | 1-26 |
| -/-- | | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00151

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1 | 1-26 |
| Y | ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document | 1-26 |
| Y,P | AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document | 1-26 |
| Y,P | GAUTSCHI O., TSCHOPP S., OLIE R.A. ET AL: "Activity of a novel bcl-2/bcl-xL-bispecific antisense oligonucleotide against tumors of diverse histologic origins." J. NATL. CANCER INST., vol. 93, no. 6, 21 March 2001 (2001-03-21), pages 463-471, XP009003270 cited in the application the whole document | 1-26 |
| A | WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00151

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9805770 | A | 12-02-1998 | DE 19631919 A1 | 12-02-1998 |
| | | | WO 9805770 A2 | 12-02-1998 |
| | | | EP 0918853 A2 | 02-06-1999 |
| WO 9932619 | A | 01-07-1999 | AU 743798 B2 | 07-02-2002 |
| | | | AU 1938099 A | 12-07-1999 |
| | | | CA 2311999 A1 | 01-07-1999 |
| | | | EP 1042462 A1 | 11-10-2000 |
| | | | JP 2002516062 T | 04-06-2002 |
| | | | WO 9932619 A1 | 01-07-1999 |
| WO 0044914 | A | 03-08-2000 | AU 2634800 A | 18-08-2000 |
| | | | EP 1147204 A1 | 24-10-2001 |
| | | | WO 0044914 A1 | 03-08-2000 |
| | | | US 2002114784 A1 | 22-08-2002 |
| WO 0044895 | A | 03-08-2000 | DE 19956568 A1 | 17-08-2000 |
| | | | AT 222953 T | 15-09-2002 |
| | | | AU 3271300 A | 18-08-2000 |
| | | | WO 0044895 A1 | 03-08-2000 |
| | | | DE 10080167 D2 | 28-02-2002 |
| | | | DE 50000414 D1 | 02-10-2002 |
| | | | EP 1144623 A1 | 17-10-2001 |
| | | | EP 1214945 A2 | 19-06-2002 |
| WO 9401550 | A | 20-01-1994 | AT 171210 T | 15-10-1998 |
| | | | AU 4770093 A | 31-01-1994 |
| | | | CA 2139319 A1 | 20-01-1994 |
| | | | CZ 9403332 A3 | 12-07-1995 |
| | | | DE 69321122 D1 | 22-10-1998 |
| | | | EP 0649467 A1 | 26-04-1995 |
| | | | FI 946201 A | 30-12-1994 |
| | | | HU 69981 A2 | 28-09-1995 |
| | | | JP 8501928 T | 05-03-1996 |
| | | | NO 945020 A | 28-02-1995 |
| | | | NZ 255028 A | 24-03-1997 |
| | | | PL 307025 A1 | 02-05-1995 |
| | | | WO 9401550 A1 | 20-01-1994 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00151

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ; JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument | 1-26 |
| Y | WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ; MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument | 1-26 |
| Y | WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ; LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument | 1-26 |
| Y | WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ; LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument | 1-26 |
| -/- | | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

8. Januar 2003

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Armandola, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/00151

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 --- | 1-26 |
| Y | ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument --- | 1-26 |
| Y,P | AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument --- | 1-26 |
| Y,P | GAUTSCHI O., TSCHOPP S., OLIE R.A. ET AL: "Activity of a novel bcl-2/bcl-xL-bispecific antisense oligonucleotide against tumors of diverse histologic origins." J. NATL. CANCER INST., Bd. 93, Nr. 6, 21. März 2001 (2001-03-21), Seiten 463-471, XP009003270 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument --- | 1-26 |
| A | WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20) ----- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/00151

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9805770 A | 12-02-1998 | DE 19631919 A1 | 12-02-1998 |
| | | WO 9805770 A2 | 12-02-1998 |
| | | EP 0918853 A2 | 02-06-1999 |
| WO 9932619 A | 01-07-1999 | AU 743798 B2 | 07-02-2002 |
| | | AU 1938099 A | 12-07-1999 |
| | | CA 2311999 A1 | 01-07-1999 |
| | | EP 1042462 A1 | 11-10-2000 |
| | | JP 2002516062 T | 04-06-2002 |
| | | WO 9932619 A1 | 01-07-1999 |
| WO 0044914 A | 03-08-2000 | AU 2634800 A | 18-08-2000 |
| | | EP 1147204 A1 | 24-10-2001 |
| | | WO 0044914 A1 | 03-08-2000 |
| | | US 2002114784 A1 | 22-08-2002 |
| WO 0044895 A | 03-08-2000 | DE 19956568 A1 | 17-08-2000 |
| | | AT 222953 T | 15-09-2002 |
| | | AU 3271300 A | 18-08-2000 |
| | | WO 0044895 A1 | 03-08-2000 |
| | | DE 10080167 D2 | 28-02-2002 |
| | | DE 50000414 D1 | 02-10-2002 |
| | | EP 1144623 A1 | 17-10-2001 |
| | | EP 1214945 A2 | 19-06-2002 |
| WO 9401550 A | 20-01-1994 | AT 171210 T | 15-10-1998 |
| | | AU 4770093 A | 31-01-1994 |
| | | CA 2139319 A1 | 20-01-1994 |
| | | CZ 9403332 A3 | 12-07-1995 |
| | | DE 69321122 D1 | 22-10-1998 |
| | | EP 0649467 A1 | 26-04-1995 |
| | | FI 946201 A | 30-12-1994 |
| | | HU 69981 A2 | 28-09-1995 |
| | | JP 8501928 T | 05-03-1996 |
| | | NO 945020 A | 28-02-1995 |
| | | NZ 255028 A | 24-03-1997 |
| | | PL 307025 A1 | 02-05-1995 |
| | | WO 9401550 A1 | 20-01-1994 |